

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N° —

339

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Charles DOUSSAIN

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ESSAIS DE VACCINOTHÉRAPIE

ET DE

SÉROTHÉRAPIE DES CANCERS

Président : M. CH. ACHARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1920

39

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Charles DOUSSAIN

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ESSAIS DE VACCINOTHÉRAPIE

ET DE

SÉROTHÉRAPIE DES CANCERS

Président : M. CH. ACHARD, professeur



PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale.	N.
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	PIERRE POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale.	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	N.
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	DUPRÉ
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	GOSSET
Clinique chirurgicale	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FISSINGER	LELORIER	RETTERRER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERRE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GULLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBE HENRI	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE HENRI

MORT POUR LA FRANCE

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

A MON PÈRE LE DOCTEUR CHARLES DOUSSAIN

de la Faculté de Médecine de Paris

Témoignage de ma reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAPPIN

Professeur à l'Ecole de Médecine de Nantes
Directeur de l'Institut-Pasteur de la Loire-Inférieure

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et a bien voulu nous
aider de ses conseils.*

Témoignage de gratitude.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS GUILLEMET, TEXIER,
REYT, SOURDILLE

*Chez qui nous avons eu l'hon-
neur de faire fonction d'interne
dans les hôpitaux de Nantes.*

A MES PROFESSEURS DE PARIS ET DE NANTES

MEIS ET AMICIS

PRÉFACE

Dès le commencement de nos études médicales, nous avons été intéressé par la question du cancer. L'absence de moyens d'action contre ce mal, d'une part, et l'intérêt qu'il présente par lui-même d'autre part, nous ont amené à l'étudier plus particulièrement.

C'est surtout en 1917, alors que nous faisons fonction d'interne à l'Hôtel-Dieu de Nantes, que nous avons pu travailler la question, ayant eu, à cette époque, l'occasion d'aider M. le Professeur Rappin dans ses travaux.

A la fin de nos études, il nous a paru intéressant de reprendre dans une thèse, les principaux essais de traitements spécifiques des tumeurs. L'étiologie de celles-ci reste encore un sujet trop peu connu et trop vaste pour que nous nous y lançions dans un travail forcément restreint et, du reste, nous manquerions trop de données nouvelles pour faire sur ce sujet quelque chose d'utile. Nous serons, cependant, forcés de l'aborder dans cette étude, mais nous y glisserons le plus rapidement possible, ne faisant que rappeler les diverses théories existantes.

Un semblable travail, qui paraîtra paradoxal, à première vue, peut s'expliquer cependant aisément. Ne traite-t-on pas la rage par une méthode d'ordre spécifique, alors que l'agent pathogène en est encore ignoré, et n'agit-on pas de même pour un certain nombre d'autres maladies infectieuses ?

Il n'est pas nécessaire d'être certain de la cause d'une maladie pour tenter de la combattre par des méthodes spécifiques. Du reste, les faits que nous exposons sont encore à l'état d'expériences et l'expérience convient uniquement aux hypothèses. La réussite dans les essais de traitement spécifique du cancer résoudra, peut-être un jour, l'ardu problème de son étiologie.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ESSAIS DE VACCINOTHÉRAPIE
ET DE
SÉROTHÉRAPIE DES CANCERS

I

Les essais de traitement du cancer sont innombrables, cependant en réunissant la plupart, on peut les ramener à deux types principaux. Les uns agissent sur le germe présumé spécifique de la maladie, les autres s'attaquent à la prolifération cellulaire elle-même. Nous ne saurions, évidemment, reprendre tous les travaux sur ces questions. Nous chercherons simplement à en étudier de typiques, en évitant de faire le moins de lacunes possibles.

Au point de vue microbien, il faut arriver jusqu'en 1886 pour trouver des recherches ayant donné des résultats notables. Ces recherches sont dues à notre maître, M. le professeur Rappin qui, à ce moment, exerçait la médecine à Sautron dans la Loire-Inférieure.

Celui-ci publie un premier article en mai 1886 et un second en août de la même année. Dans ces articles, il déclare avoir trouvé un microbe dans un certain nombre de tumeurs malignes, et c'est vraisemblablement le même que celui qui devait être décrit, plus tard, par le Dr Doyen, sous le nom de *micrococcus neoformans*.

En effet, M. Rappin, dans ses publications, déclare avoir trouvé dès 1881 un germe existant dans les tumeurs malignes et sié-

geant, soit dans le suc, soit dans les cellules néoplasiques elles-mêmes. Il décrit ces microbes comme des granulations isolées ou doubles, offrant les réactions caractéristiques des bactéries, c'est-à-dire résistant aux acides, à l'action de l'éther et se colorant bien par les couleurs d'aniline. Ce germe se cultive dans l'humeur aqueuse, ainsi que dans (d'autres milieux nutritifs : sérum gélatiné, gélose, bouillon, etc... Dans quelques cultures, il se présente sous forme de petites chaînettes qui ne peuvent être retrouvées plus tard. Les tumeurs qui le contiennent sont, au début, 2 épithéliomas de la lèvre inférieure, 1 fibro-sarcome de la mamelle et un carcinome de la même région. Plus tard, 12 nouvelles tumeurs sontensemencées avec succès, ce qui porte le nombre à 16. Ce sont 3 sarcomes, 5 carcinomes, 8 épithéliomas ; les unes étant ulcérées, les autres complètement intactes.

Le germe est décrit comme appartenant au genre micrococcus, ayant de 1 à 1 μ 5 de longueur, se rapprochant d'un diplocoque que l'on rencontre dans les suppurations. Les cultures, toujours très actives et commençant à se développer souvent au bout de quelques heures, se présentent, sur agar-agar, comme « des taches légèrement festonnées sur les bords, communiquant à la partie inférieure une teinte jaunâtre qui devient brun foncé dans les cultures anciennes ».

Sur la gélatine, les cultures se développent rapidement, surtout celles provenant des tumeurs épithéliales et, au bout de vingt-quatre heures, on constate déjà des îlots de bactéries. A 10 degrés et au-dessous, la végétation est nulle. M. Rappin ajoute que sur des coupes, laissées vingt-quatre heures dans un bain de violet de méthyle, les cellules carcinomateuses des alvéoles, ainsi que les travées musculaires avoisinantes, se montrent bourrées d'un nombre plus ou moins considérable de micrococci. Enfin, notons que ces derniers restent colorés par la méthode de Gram.

Ces caractères sont très voisins de ceux que nous retrouvons dans la description du micrococcus neoformans et nous permettent, dès à présent, d'identifier les deux organismes.

Nous réservant de discuter, plus tard, son rôle dans la genèse

des cancers, nous nous contenterons simplement de dire ici, que des travaux ultérieurs permirent de le retrouver dans un sarcome mélanique, ce qui compléta la série des tumeurs étudiées. Pendant de nombreuses années, M. Rappin se borna à ces résultats acquis, étant occupé d'un autre côté, et il se contenta d'inoculer son germe à plusieurs animaux, sans obtenir de résultats bien nets. Une seule inoculation faite à un lapin, le 30 novembre 1886, mérite cependant d'être signalée : elle provoqua la formation d'un abcès lombo-abdominal qui guérit, mais en laissant un ulcère peu étendu et ne suppurant pas ; deux mois après l'inoculation, l'animal maigrit, présenta diverses ulcérations cutanées et finalement succomba trois semaines après ces accidents. L'autopsie, faite avec le concours du Dr Malherbe, montra des nodosités de la région inoculée, du foie et deux ganglions mésentériques hypertrophiés, dont les cultures donnèrent, in vitro, des résultats positifs. Malheureusement, et je ne sais par quelle circonstance, l'examen histologique ne fut pas pratiqué.

Ces détails préliminaires établis, nous arrivons véritablement à notre sujet d'étude.

En 1918, M. Rappin nous demanda de tenter le traitement spécifique de cancéreux à l'aide d'injections de son micrococcus, rendu complètement inoffensif par la stérilisation à la chaleur. Notre essai porta sur M. Louis T..., marin, âgé de soixante-six ans, entré, le 9 novembre 1918, à l'Hôtel-Dieu de Nantes, service de M. le professeur A. Monnier, et les injections furent pratiquées grâce à M. Penhéleux, interne du service. En voici l'observation :

M. Louis T..., marin. Père mort à soixante-douze ans ; mère morte à soixante ans, hémiplegique. Jamais de maladies graves, seules des poussées d'eczéma. Début de la maladie il y a trois mois. A ce moment, légers phénomènes douloureux à l'estomac, se manifestant dans la journée. Il y a vingt jours, il ressent tout à coup, pendant une pêche en mer, une violente douleur à la région stomacale, et depuis ce jour les digestions deviennent pénibles. Bientôt apparaissent des vomissements deux ou trois

heures après les repas, sans douleur. Langue blanche, rosée sur les bords. Foie normal. Pas d'hématémèse. L'appétit n'a pas disparu, mais le malade a maigri depuis un mois. Il n'a pas été à la selle depuis quinze jours. A l'examen, on note dans la région gauche de l'épigastre, une masse dure, assez volumineuse, débordant le bord des fausses côtes, et dont la pression ne réveille aucune douleur. On essaie, le 11 novembre, de calmer les vomissements par le citrate de soude. Aucun résultat. Devant la persistance des vomissements, on décide de tenter une intervention. Le 11 novembre, M. le Dr Lerat procède à la laparotomie et constate l'existence d'un cancer à la face antérieure de l'estomac. L'opération n'est pas poursuivie.

Au moment où l'on décide de pratiquer des injections vaccinales, le malade est dans un état de défaillance extrême. Depuis le 1^{er} décembre, il présente des vomissements noirâtres à la suite de la plus légère ingestion d'aliments, même liquides. L'amaigrissement est considérable.

Le 4 décembre, on fait une injection sous-cutanée à la cuisse, d'une ampoule de vaccin dont les germes ont été dénombrés et renferment 150.000.000 de germes au centimètres cubes. Quelques heures après, douleur vive au point d'injection, mais sans persistance.

Le 6 décembre, injection de 400.000.000 de microbes.

Le 7, le malade prend un peu de thé sans vomir.

Le 8, injection de 600.000.000 de germes ; dans la journée, le malade prend une tasse de café noir, une tasse de lait et un biscuit.

Le 9, il prend un litre de lait sans vomir et un peu de champagne.

Le 11, deux litres de lait sont absorbés, mais l'état général faiblit.

Le 12, deux litres de thé sont pris, mais l'état général est des plus mauvais et le malade meurt le 13 décembre dans la nuit.

A l'autopsie, on trouve un très petit carcinome à la région

pylorique avec quelques petits noyaux sur la face antérieure de l'estomac.

(Cette observation, comme les suivantes, a été publiée dans le « Bulletin médical » du 19 juillet 1919).

Le second essai est tenté, à Paris, sur le père d'une personne que nous connaissions particulièrement, M. E..., et l'observation suivante est due à M. le Dr Coriton :

Diagnostic porté par M. Marion, en avril 1917 : cancer de la prostate, et confirmé par MM. Heitz-Boyer et Potherat. Après des applications de radium insuffisantes pour s'opposer au développement du mal, je fus appelé en 1918. A ce moment, la tumeur était volumineuse et comprimait par sa masse les organes voisins. Il fallait sonder le malade et les sondes à béquilles même passaient difficilement. Le rectum se vidait mal. Les ganglions des aines étaient volumineux et l'œdème des membres inférieurs progressait. Je fus donc amené par la nécessité à essayer les piqûres d'électro-selenium, sans résultats bien nets. Le malade maigrissait et les signes de compression allaient en augmentant.

C'est alors, en novembre 1918, que je pus commencer les applications de votre vaccin. Je fis une première injection de un demi centimètre cube le 19 novembre. Dans la nuit, le malade éprouva de violentes démangeaisons aux jambes, qui étaient très enflées. Avant la deuxième piqûre, qui fut faite trois jours après, de deux centimètres cubes, il n'existait pas grand changement dans l'état. La troisième piqûre, de trois centimètres cubes, fut pratiquée trois jours après ; la quatrième et dernière, comprenant quatre centimètres cubes et demi, fut injectée quatre jours après la troisième.

Entre la deuxième et la troisième injection, l'enflure diminua de façon à nous stupéfier et elle finit par disparaître pour ne pas revenir jusqu'à la mort du malade, six semaines après (de grippe).

Le Dr Potherat, rappelé après le traitement, trouva la tumeur ratatinée mais non disparue, plutôt comme durcie. Mais l'énorme

masse ganglionnaire n'existait plus. Le malade fut alors atteint par la grippe qui régnait si fort à cette époque et mourut.

Enfin, la troisième observation est celle de Mme Tr..., que nous avons eu l'occasion de soigner dans le service de M. le Dr Texier :

Mme Tr..., quarante-cinq ans, à Nantes ; service de MM. Texier et Reyt, salle 9, à l'Hôtel-Dieu. Antécédents héréditaires : père mort de cause inconnue ; mère cardiaque. Comme antécédents personnels, rien à signaler.

Depuis juin 1917, la malade se plaint de gêne dans la gorge ; elle éprouve souvent le besoin de tousser, mais n'expectore pas. La voix est d'une tonalité basse. La malade est adressée en juillet 1918, par M. Guillon, à M. Reyt qui constate alors, au laryngoscope, l'existence d'une tumeur assez volumineuse, siégeant sous la corde vocale gauche et envahissant la région antéro-latérale du larynx. La tumeur est d'aspect framboisé et le diagnostic de cancer épithélial est posé par M. Reyt, avec ganglion carotidien gauche.

Jusqu'en août, les symptômes restèrent peu alarmants, quand brusquement la malade se présente à la consultation de M. Reyt, en proie à une dyspnée intense en présence de laquelle celui-ci n'hésite pas à pratiquer une trachéotomie. L'opération fut exécutée (sous le cartilage cricoïde) par MM. Reyt et Gaudin, dans le service de M. Texier, où la malade avait été amenée d'urgence le jour même. Les suites de l'opération furent satisfaisantes.

Au bout de quelques jours, la malade mange bien et de plus elle respire bien par sa canule.

Au bout de quelques semaines, elle retourne chez elle, revenant de temps en temps voir MM. Texier et Reyt.

A la fin de septembre, l'état général devient médiocre. Mêmes symptômes que précédemment, mais avec augmentation de volume de la tumeur que l'on sent extérieurement et qui immobilise le larynx quand on tente de lui imprimer des mouvements latéraux. Douleurs vagues au niveau du cou et s'irradiant vers l'oreille : expectoration légère et sanglante. Volumineux gan-

gllion au niveau de l'angle gauche de la machoire ; voix perceptible mais voilée. On décide de tenter la vaccination après avis de la malade et du chef de service.

Première injection de vaccins titrés (100.000.000 de germes) au niveau du pli postérieur de l'épaule et du bras, le 5 octobre 1918 : légère réaction, la malade s'alite et se sent mal à l'aise.

Deuxième injection : 300.000.000 de germes le 8 octobre. Pas de réaction générale, mais le lendemain la peau du cou devient très rouge au niveau de la tumeur et un peu douloureuse.

Troisième injection : 500.000.000 le 12 octobre. On devait injecter 700.000.000, mais en raison de la rougeur persistante de la peau, on croit devoir ne pas injecter davantage. Pas de réaction. Quelques jours après, la rougeur a disparu.

Trois semaines après, MM. Texier et Reyts constatent une diminution considérable de la tumeur. Le ganglion de l'angle de la mâchoire a presque complètement disparu, mais l'état général reste mauvais.

Le 22 novembre, on tente une nouvelle injection : 150.000.000 de germes. Pas de réaction. Le 24 : 350.000.000 ; le 27 : 600.000.000 ; le soir même, quatre heures après, la peau rougit au niveau de la tumeur, la malade souffre de céphalée et de névralgie faciale. Le lendemain, mêmes phénomènes qui ne s'atténuent que le lendemain. On tenta une dernière injection de 700.000.000 et on s'en tient là.

Dix jours plus tard, à l'examen laryngoscopique, M. Texier déclare que la tumeur a diminué et de même le ganglion. En même temps, l'état général est devenu meilleur.

Remarquons que la réaction de Wassermann recherchée en juin est demeurée négative.

Pour compléter cette observation, nous devons ajouter que, lors de notre départ de Nantes, c'est-à-dire en octobre 1919, cette dame était dans un état alarmant, elle souffrait et son amaigrissement était considérable. Quelle ne fut pas notre surprise de la retrouver vivante à notre retour, c'est-à-dire au mois de juillet de cette année !

La malade, que nous avons complètement perdue de vue, est

vivante au moment où nous écrivons ces lignes, et elle est au bord de la mer depuis quelque temps. M. Rappin n'a pas cessé de s'intéresser à son sort, et continue à lui adresser du vaccin, régulièrement.

Evidemment, ces trois observations ne constituent pas un dossier suffisant pour permettre d'introduire un agent nouveau dans la thérapeutique courante. Elles ne peuvent, comme M. Rappin le déclare dans le « Bulletin médical », ne servir qu'à titre d'indication pour des travaux ultérieurs. Néanmoins, ces premiers résultats méritent d'être pris en considération sérieuse.

Nous devons maintenant envisager un certain nombre de travaux analogues, exécutés par le Dr Doyen et relatés dans un grand nombre de rapports.

En août 1886, il déposait, à l'Académie des Sciences, un pli cacheté qui était ouvert sur sa demande, le 22 février 1904. Dans ce pli, il déclare que si on examine avec un grossissement de 100 diamètres des tumeurs cancéreuses, on découvre dans le suc et dans les cellules, des microbes en amas, en diplocoques ou en chaînettes. Ce microbe, dit M. Doyen, ressemble au staphylocoque pyogenes albus. Il le retrouve dans un carcinome, un épithélioma, un lymphosarcome, un sarcome, un lipome. Le meilleur colorant serait composé par le mélange suivant :

Eau distillée.	2 volumes
Solution alcoolique de violet cristallisé . .	1 vol.
Chloral à 2 0/0.	1 vol.
Acide osmique à 1 0/0.	1 vol.

Les germes auraient de 1 à 6 μ et les plus petits seraient les plus mobiles. Dans ce pli, nous voyons également que ni la culture, ni l'inoculation n'ont donné de résultats positifs.

Une communication avait été faite (en décembre 1901), par M. Doyen, sur ce sujet ; ce fut cette année-là qu'il baptisa son microbe *micrococcus neoformans*.

Puis une série d'études complètent ces premiers travaux. Au congrès de Milan du 25 avril 1903, on apprend que le micro-

coccus a été inoculé, avec succès, à des animaux, auxquels il aurait donné des affections diverses, tantôt purement inflammatoires, tantôt néoplasiques. On y précise des milieux de cultures convenables pour le germe ; ce sont la gélose et le sérum sur lesquels auraient poussé des germes se présentant sous forme de diplocoques et de chaînettes courtes, liquéfiant lentement la gélatine sur laquelle les colonies ont un aspect blanc grisâtre uniforme.

Au début, dit-on, un très petit nombre des éléments prennent le Gram ; au bout de vingt-quatre heures, au contraire, la plupart restent colorés par cette méthode.

Le nombre des cultures positives se détermine ainsi :

En 1901, 41 tumeurs ensemencées sur 343 tubes = 57 résultats					
En 1902, 52	—	—	sur 284	—	64 —
En 1903, 7	—	—	sur 20	—	5 —

Les tumeurs ayant donné des cultures sont : 26 cancers du sein, 3 adénomes du sein, un goître parenchymateux, 7 cancers de l'estomac, 1 adénome de l'intestin, un épithélioma cutané de la jambe, 5 kystes végétants de l'ovaire, dont 1 compliqué de cancer de rectum ; 2 cancers de l'utérus, 1 tumeur péricranienne secondaire, 1 sarcome du maxillaire supérieur, 1 sarcome de l'amygdale, 1 lymphosarcome du cou, 1 myxosarcome, 2 sarcomes du bras, 1 sarcome sous-cutané de la cuisse, 1 lipome du cordon spermatique, 1 sarcome du testicule.

Dans tous ces éléments, les microbes se retrouvent à la périphérie, ils semblent détruits au centre du néoplasme.

L'inoculation aurait réussi à produire un adénome cylindrique du foie et un adénome de l'intestin chez une souris, ce dernier dix mois après l'injection septique.

Enfin, nous arrivons aux essais vaccinothérapiques tentés d'abord avec succès sur un cancer du sein qui est de ce fait assoupli, rétréci et finalement cicatrisé ; ensuite sur un cancer du sac lacrymal qui est également amélioré par le traitement.

C'est surtout dans sa communication du 22 février 1904, à

l'Académie des Sciences, que M. Doyen rapporte des faits d'inoculations aux animaux, ainsi qu'un grand nombre de cancéreux traités par le vaccin microbien. A la date du 30 septembre 1904, nous en relevons 242 qui se résument ainsi : 128 cas traités à la dernière extrémité, résultats négatifs. Guérisons définitives, 42. En observation, 46. Sans nouvelles, 20. Morts accidentelles, 6.

Les cancéreux réagiraient aux inoculations comme les tuberculeux à la tuberculine, et, quand il y a généralisation néoplasique, les injections intempestives aggraverait singulièrement la maladie.

Quel vaccin emploie le Dr Doyen dans ses différents essais ? Après recherche, il est arrivé à ceci : laisser la toxine pure, filtrée, quatre jours à 50 degrés, puis l'atténuer avec le mélange suivant :

7 0/0 de chlorhydrate de quinine ;

2 0/0 d'acide cacodylique ;

2 0/0 d'acide méthylarsénique.

On laisse à l'étuve cinq jours à 37 degrés, puis on filtre par les procédés ordinaires. Les vaccins en vieilles cultures sont préférables. On les obtient par des passages successifs qui durent trois années et on les cultive ensuite pendant un an ; on les prépare, enfin, en les maintenant à 45 degrés pendant deux jours ; ou 40 degrés seulement (vaccins forts). Les jeunes cultures sont dangereuses, car elles provoquent des accès fébriles.

Les expériences thérapeutiques du Dr Doyen prouveraient donc, comme les précédentes, l'efficacité des toxines du micrococcus considéré.

Des publications ultérieures ne firent que confirmer ces résultats.

II

Cependant, nous devons maintenant envisager les seconds essais de thérapeutique anti-néoplasiques, c'est-à-dire les essais s'attaquent aux cellules. C'est ici, surtout, qu'un nombre considérable d'expériences ont été tentées. Dans une thèse datant de 1896, M. Beretta relève la plupart des travaux sur la question. Nous relaterons ceux de MM. Richet et Héricourt, ainsi que ceux de M. Boureau.

Les premiers se servent du suc d'un ostéosarcome et l'inoculent à un âne dans le but de provoquer, chez cet animal, une réaction contre ces cellules néoplasiques. Le sérum de l'animal est recueilli et injecté à des sujets porteurs, l'un de fibro-sarcome et l'autre d'une tumeur indéterminée de l'estomac. Ces deux sujets sont améliorés notablement par ce traitement, ce qui conduit, sans doute, M. Boureau à l'essayer chez un assez grand nombre de malades.

Celui-ci inocule un âne à quatre reprises avec 55 centimètres cubes de liquide provenant d'un épithélioma du sein et d'un carcinome. Le sérum est ensuite recueilli à l'aide de deux saignées, la première faite treize jours après l'injection du suc de l'épithélioma et six jours après celle du suc carcinomateux ; la seconde un peu plus tardive, recueille le sang dix-huit jours après l'injection du premier suc et onze jours après celle du deuxième.

Les résultats obtenus par ces sérums sont variables ; en résumé, on constate :

1° Pas d'amélioration dans deux cas qui sont : un cancer de l'amygdale et un sarcome du testicule.

2° Une légère amélioration dans deux autres cas : un cancer du rectum, une récurrence de cancer du sein.

3° Une amélioration assez marquée dans deux récides de cancer du sein et dans un cancer de la langue.

4° Enfin, une amélioration très notable dans une récive de cancer du sein.

Puis les expériences continuent ensuite à se multiplier. Nous voyons, en 1910, Walker inoculer aux rats la substance cancéreuse de souris et injecter leur sérum à des animaux atteints de néoplasmes. Le même auteur se sert de cellules testiculaires au lieu de cellules pathologiques, partant de ce principe qu'elles seraient différentes des autres « cellules somatiques ».

Sur 743 souris cancéreuses, non traitées par la sérothérapie, 2 des tumeurs sont tombées spontanément. Sur 10 souris traitées avec le sérum anti-testiculaire, 7 tumeurs sont devenues gangréneuses, une a rétrocedé. Enfin, sur un troisième lot de 10 souris traitées au sérum anti-cancéreux, 7 tumeurs ont guéri.

Des essais d'inoculation sur des souris injectées aux sérums précédents ont montré que les tumeurs croissent moitié moins vite que sur des animaux normaux ou injectés de sérum ordinaire.

Mêmes résultats de Leyden et Blumenthal qui guérissent complètement un cancer rectal chez un chien avec le sérum d'un lapin préparé par injections de bouillie d'un sein cancéreux (Forgues).

Enfin, Braunstein, partant de ce principe que les anticorps se forment dans la rate, imagine d'injecter de la bouillie de rate provenant d'un animal immunisé (même auteur). 6 fois sur 18, il y eut une régression du mal. Lewin et Meidner reprirent ces expériences et obtinrent 16 guérisons sur 33.

Notons, cependant, les expériences de Borrel qui semblent en contradiction avec ces faits.

Borrel injecte, en une année, plus de 100 grammes de tissus cancéreux à un mouton et 34 grammes à une poule. Ces inoculations sont réparties en plusieurs séances. Voici les résultats obtenus :

Dans une première série, 8 souris reçoivent 2 centimètres cubes de sérum (de mouton) normal. 9 sont injectées de la

même quantité de sérum spécifique et 20 souris témoins sont laissées sans traitement. Les inoculations cancéreuses ultérieures démontrent que les premières sont sensibles dans la proportion de 100 0/0, les secondes 89 0/0 et les dernières 80 0/0.

Dans une deuxième série, on obtient 60 0/0, 83 0/0 et 46 0/0.

Enfin, un dernier lot est traité au sérum de poule et on a :

5 souris soumises au sérum spécifique (1/4 de centimètre cube), 80 0/0, non immunisées.

5 traitées au sérum normal donnent 100 0/0.

10 témoins donnent 100 0/0, également.

Ce n'est qu'en 1918 que nous pûmes entreprendre, avec M. le professeur Rappin, des travaux analogues. Nous n'avons, malheureusement, qu'une seule observation qui fut publiée le 19 juillet de l'année dernière.

Le sérum était préparé à l'aide d'injections intra-péritonéales de cellules cancéreuses à des animaux. Ceux-ci n'en paraissaient, du reste, nullement incommodés. Voici comment il était procédé.

On faisait une émulsion de cellules carcinomateuses fraîches dans 5 centimètres cubes de sérum physiologique stérilisé par les procédés habituels. On pratiquait les injections tous les cinq ou six jours et, au bout d'un certain temps, on recueillait le sang de l'animal ; le sérum en était extrait, puis mis en ampoules scellées.

Le malade à qui ce traitement fut appliqué était un vieillard hospitalisé à l'hospice Saint-Jacques (de Nantes).

Ce malade avait été opéré cinq ans avant et présentait, à la partie gauche de la lèvre inférieure, une tumeur volumineuse.

Il reçut une première injection, à la région dorsale, le 24 août 1918, injection de 1 cmc. 5 de sérum et n'accusa, après l'injection, qu'une élévation de température insignifiante. Le 26, le 28 et le 30 du même mois, de nouvelles injections sont faites, à la même dose, et à ce moment la tumeur perd de son volume. Les injections sont continuées, à la dose de 2 centimètres cubes, les 2 et 5 septembre, et la tumeur semble se rétracter en se creusant. Les 7, 9 et onze du même mois, les

mêmes injections sont pratiquées jusqu'à la dose de 2 cmc. 5, et la tumeur, qui semble d'abord s'accroître, diminue dans les jours suivants et est en voie de pleine régression. Malheureusement, le malade est atteint par une épidémie de dysenterie, qui sévissait à ce moment, et meurt rapidement.

Ce fait unique ne peut donc être retenu que comme une simple indication. Cependant, il peut s'ajouter à ceux que nous avons signalés plus haut.

Comme nous l'avons fait remarquer au début de notre étude, nous ne pouvons nous étendre longuement sur l'étiologie des néoplasmes.

Cependant, nous nous voyons forcé d'aborder un peu ce sujet et nous lui consacrerons les quelques paragraphes suivants :

D'où peut venir ce que notre ignorance nous a fait classer sous le nom de cancer ?

Il semble naturel de penser, d'abord, aux microbes spécifiques. C'est le propre de tous les germes de provoquer une réaction cellulaire dans les organismes où ils ont réussi à pénétrer. Pourquoi les proliférations cellulaires de défense ne dépasseraient-elles pas le but dans certains processus à microbes particuliers ? Dans ce cas, le néoplasme ne serait qu'une simple défense de l'organisme illogique, comme dans la cirrhose de Laënnec.

Tout d'abord, on répondra que tous les auteurs n'ont pas tous retrouvé le même germe dans les différentes tumeurs.

Borrel, dans sa thèse de 1891, soutient la théorie de Malassez et de Darier-Albarran. Il déclare, avec photographie à l'appui, avoir retrouvé un parasite très analogue aux coccidies.

D'autres auteurs (Gaylord) décrivent un spirochète : le spirochète denticola. De fait, on retrouve souvent ce dernier dans les tumeurs ulcérées, et sa présence semble surtout fréquente dans les tumeurs très virulentes.

Des Américains retrouvant une petite bactérie dans des tumeurs végétales, l'étudient au point de vue pathologie humaine et lui accordent un rôle dans l'étiologie cancéreuse.

Il en est de même d'un micro-organisme analogue à un cladothrix et retrouvé dans une tumeur utérine enlevée par le Dr Kellogg.

Enfin, un certain nombre de biologistes pensent à l'action d'un champignon, et leur opinion se soutient parfaitement bien ; de ces faits, lesquels doivent retenir l'attention ?

Evidemment, on peut répondre que toute cause est susceptible d'agir, et on arrive ainsi à nier la spécificité microbienne. Mais une semblable hypothèse est la négation de la théorie infectieuse et l'adaptation pure et simple de la cellule comme véritable agent de l'étiologie cancéreuse.

Or, les faits nous permettent-ils d'admettre la spécificité microbienne des tumeurs malignes ? Il semble que l'inoculation et la contagion soient seuls capables de nous répondre sur ce point.

A ce sujet, les faits que nous avons signalés sont complètement insuffisants pour admettre l'action indiscutable de notre micrococcus. Remarquons cependant une expérience inédite du professeur Rappin.

Celui-ci, partant du principe que les petits traumatismes favorisaient le cancer, fit mettre un poulet dans une cage dont les barreaux rugueux laissaient juste passer le cou de l'animal. Celui-ci, pour manger, était contraint de se frotter le cou contre les barres irrégulières, enduites de germes fraîchement préparés. Au bout de quelques semaines, se développa une tumeur présentant tous les caractères des cancers épithéliaux.

Ce fait doit être rapproché de ceux déjà cités et permet de penser que dans le cancer comme dans beaucoup de maladies, il faut considérer deux choses : la graine et le terrain.

D'autres observations confirment ces hypothèses. Des rats vivant près d'autres rats inoculés sans succès contractèrent des tumeurs cancéreuses.

Un certain nombre d'auteurs rapportent des faits analogues de contagion. Loeb, en particulier, en cite de typiques, puisque des cages, où se contagionnèrent de nouveaux arrivants, étaient restées inoccupées pendant un certain temps. On ne possède, dans ce dernier cas, aucune donnée sur l'agent virulent.

Gaylord rapporte, de même, le cas d'un éleveur qui, après avoir déménagé une cage, y observa, ensuite, 60 tumeurs en trois ans. Comment se produisit la contagion ? Fut-elle due à des parasites ou à toute autre cause ? Il est impossible d'y répondre.

On pourrait multiplier à l'infini ces exemples chez les animaux. Tous tendent à prouver la contagion dans certains cas, tandis que dans d'autres les essais d'inoculation directe, les plus laborieux, restent sans résultat.

Les conditions auxquelles doivent obéir les inoculations demeurent encore à l'étude. D'une façon générale, il semble bien que la répétition dans le contage soit une condition favorable. Dans certains cas, cependant, la contamination semble se faire plus rapidement. Anton Sticker rapporte le fait d'une chienne, atteinte de cancer à la vulve, qui contamina plusieurs chiens par les contacts sexuels. A Luckau, on observa une véritable épidémie de tumeurs malignes.

Chez tous les sujets, il semble que les conditions modifiant la physiologie cellulaire doivent être prises en considération.

Rollo Russel cite le fait des porcs qui, à l'état sauvage, contractent fort peu le cancer, tandis qu'à l'état domestique ils y sont beaucoup plus sujets. La vieillesse, l'abus des toxiques, le régime carné trop exclusif, semblent avoir une action indéniable sur l'apparition du cancer. En outre, l'hérédité n'aurait aucun rôle, contrairement à l'opinion admise. Tout cela expliquerait, jusqu'à un certain point, pourquoi les inoculations resteraient infructueuses dans un grand nombre de cas.

Cependant, un autre phénomène semble en contradiction avec la théorie microbienne, c'est l'identité anatomique de la tumeur primitive et de ses métastases. Le germe aurait une propriété curieuse, celle de se limiter à telle ou telle espèce cellulaire. Dagonet et Mauclaire, inoculant des rats en souris, arrivèrent cependant au bout d'un certain temps à transformer un épithélioma tubulé en sarco-carcinome.

Haaland, avec le liquide filtré d'un cancer, obtient des résultats analogues. Mais ces faits exceptionnels peuvent s'expliquer

évidemment tout autrement que par l'intermédiaire d'un agent spécifique.

L'irritation de voisinage, provoquée sur un tissu par un néoplasme quelconque, pourrait favoriser l'apparition d'une tumeur dans le tissu considéré (hypothèse de Forgue). Il faudrait donc pouvoir produire des tumeurs de différentes espèces, avec le même agent microbien, et cela d'une manière courante.

Pour Doyen, cette condition n'est pas du tout indispensable. D'abord, il faudrait prouver que les animaux sont susceptibles de contracter le cancer humain.

Est-ce que le bacille d'Ebert inoculé aux chiens détermine la typhoïde ?

Même chez l'homme, déclare l'auteur, on peut très bien admettre que la métastase s'effectue par le transport d'une cellule contenant le germe néoplasique !

Quoi qu'il en soit, cette absence de certitude a poussé les savants à rechercher ailleurs la genèse du cancer. Nous citons simplement les théories purement cellulaires de Thiersch, de Fabre-Domergue, de Bard et de Ribbert, toutes bien réunies dans le précis de Forgue.

La première, ou théorie antagonistique, ne s'applique qu'aux cancers épithéliaux et fait appel à l'équilibre cellulaire normal.

La seconde invoque la désorientation du plan karyokinétique des cellules.

La troisième repose sur l'influence régulatrice normale, qui existe dans chaque cellule et qui peut, par son trouble, donner lieu à des monstruosités.

Enfin, la quatrième considère la tumeur comme un organisme indépendant, vivant dans l'individu.

Quelles que soient les idées qui ont présidé à ces hypothèses, on peut les résumer ainsi :

Cellules anormales par rapport à l'organisme où elles prolifèrent sans cause infectieuse exogène.

Nous ne discuterons pas ces opinions, nous ferons remarquer cependant, avant d'aller plus loin, que de nombreux auteurs considèrent le sarcome comme étant de nature différente des

tumeurs épithéliales. Les études de Peyton Rouss qui provoque l'apparition de tumeurs chez les animaux à l'aide d'injections de liquide sarcomateux filtré sont en effet à retenir. Il semble dans ce cas que l'on ait affaire à une véritable toxine spécifique.

Enfin, une théorie nous paraît particulièrement intéressante : c'est celle des symbiotes.

Cette théorie déjà ancienne a reçu des confirmations dans ces dernières années et nous regrettons de ne pouvoir nous étendre plus longuement sur ce sujet.

Les symbiotes, déjà soupçonnés dans un travail de M. Rappin, en 1887, ont été étudiés particulièrement, ces dernières années, par M. Portier, à l'Institut Océanographique. Nous ne saurions mieux faire que de citer les travaux et les opinions de ces deux professeurs.

M. Rappin, ensemencant des tissus de tumeurs bénignes, ainsi que d'organes parfaitement sains, fut surpris de constater, malgré l'asepsie de ses expériences, le développement d'un germe analogue, sinon identique, à celui qu'il aurait déjà découvert dans le suc et le parenchyme des néoplasmes malins. Craignant d'abord une contamination de ses cultures, par l'air, il recommença une série de recherches qui l'amènèrent à conclure à l'origine endogène de ces éléments figurés. Sans mettre en doute un seul instant les théories de Pasteur, M. Rappin conclut que dans les cellules animales et non contaminées expérimentalement, pouvaient dans certains cas se développer des micro-organismes.

Est-ce à dire que ce microbe ne pouvait plus être considéré comme la cause des néoplasies malignes ? Loin de là.

Si on admet l'identité du germe des tissus normaux et anormaux, écrit M. Rappin, dans son ouvrage, « on ne serait pas autorisé à rejeter l'influence du rôle de cette bactérie. Ne pourrait-elle, en effet, produire des effets différents, suivant les milieux, c'est-à-dire suivant la différence de constitution où elle se développe ?

« Un certain nombre d'auteurs, entre autres Billroth et Nœ-

gele, mettent, en effet, complètement en doute l'existence de bactéries distinctes et ce dernier, en particulier, s'exprime ainsi :

« Le même schizomycète pourraait donc vivre tantôt dans
• le lait en formant de l'acide lactique, tantôt sur la viande
• en produisant la putréfaction, tantôt dans le vin en lui faisant
• subir la transformatioin visqueuse, tantôt dans le corps hu-
• main en occasionnant telle ou telle maladie. »

« A mon avis, ces secondes données établissent seulement que le diplocoque, que j'ai isolé dans les tumeurs malignes, provient non pas de l'air, mais des tissus eux-mêmes, et par conséquent, il faut chercher le caractère de virulence plus ou moins grande qu'il possède dans l'organisme qui l'a engendré. En me basant sur ce fait que des particules de tissus normaux sont susceptibles, dans certaines conditions, d'évoluer d'elles-mêmes, j'estime que l'on pourrait ériger, en principe, que dans toute cellule séparée de son milieu physiologlquue, ou des conditions normales de son existence, c'est-à-dire tendant à se mortifier, le protoplasma évolue et donne naissance, par sa transformation, à certains microorganismes.

« Si je transporte, maintenant, ces idées dans l'étude du point qui m'occupe, je vois précisément que c'est dans une partie de l'organisme qui a précédemment subi une cause d'irritation locale, c'est-à-dire dont l'état physiologique se trouve modifié, que le cancer se développe le plus souvent (1). »

Ces hypothèses reçoivent, en 1918, une confirmation de premier ordre, dans les travaux de M. Portier. Celui-ci, s'entourant de précautions aseptiques les plus méticuleuses, ensemence des tissus d'animaux parfaitement sains et cela sur des milieux de culture variés. Il arrive à conclure, comme M. Rappin, que ces ensemencements provoquent le développement de germes dont la morphologie varie avec la composition du milieu de culture. Il en déduit alors sa théorie des symbioses.

La voici en quelques mots.

L'immense majorité des êtres vivants hébergent des êtres uni-

1. D' Rappin. *Recherches sur l'étiologie des tumeurs malignes*, 1887.

cellulaires qui vivent en saprophytes dans leur intimité et en particulier dans le protoplasma cellulaire. Ces êtres microscopiques sont nettement visibles chez les animaux supérieurs et chez l'homme. Leur abondance est surtout remarquable au niveau des organes en voie d'activité physiologique. Ils ont un rôle prépondérant dans le fonctionnement de l'organisme et leur suppression produit des désordres aboutissant à la mort. Ces organismes sont introduits avec les aliments et circulent dans le sang sous forme de globulins ; dans les cellules, ils constituent les mitochondries. Chez le sujet à l'état de jeûne, les mitochondries usées sont remplacées par des réserves siégeant dans certaines espèces de graisses.

Les germes pourraient être uniformisés, quel que soit le tissu dans lequel ils auraient travaillé ; leur spécialisation biologique n'exclut donc pas leur identité d'origine.

Enfin, les microorganismes sont soumis normalement à l'influence du noyau cellulaire qui les maîtrise et les gouverne.

Nous voyons aussi M. Galippe soutenir des idées analogues, et pour lui aussi les mitochondries seraient des organismes aux fonctions biologiques diverses.

Ces remarquables hypothèses acquièrent pour nos études une importance considérable quand on les étudie au point de vue prolifération cellulaire.

A quoi est donc due la prolifération cellulaire ?

Toujours pour M. Portier, la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde consisterait moins dans un apport d'éléments cellulaires nouveaux que dans une pénétration de la cellule femelle par les mitochondries de l'élément fécondant. Du nombre et de la quantité de ces mitochondries dépendraient le maintien ou la déchéance de la cellule qui les contient.

Les expériences de M. Delage sur la parthénogénèse deviennent de ce fait simples et lumineuses. Qu'elle soit naturelle ou expérimentale, cette parthénogénèse s'expliquerait par une symbiose suffisante se produisant sans fécondation proprement dite.

Le cancer, enfin, reçoit une explication nouvelle qui a ce

curieux avantage de concilier la plupart des théories, jusqu'alors divergentes, de sa genèse.

En effet, supposons qu'un phénomène quelconque affaiblisse le noyau cellulaire sans toucher aux mitochondries saprophytes, voici la cellule emballée, suivant l'expression pittoresque de M. Portier. L'équilibre est rompu et nous tendons à la néoplasie cancéreuse. Les rayons X, la vieillesse, une foule de causes, en un mot, peuvent provoquer ce résultat. Au contraire si, dans une cellule physiologique, un agent quelconque arrive à introduire, d'une façon anormale, une bactérie symbiotique non adaptée, le même résultat se produira et c'est peut-être ainsi qu'agissent les nématodes de Borrel, Regnaud, Bridé, Guiard, Brumpt. Enfin, les mitochondries normales, intracellulaires, pourraient être exaltées, dans leur virulence, par une action n'agissant pas sur la cellule.

En résumé, les tumeurs malignes seraient dues à des germes saprophytes, devenus pathogènes sous l'influence de causes multiples, agissant sur le germe lui-même, ou sur la cellule qu'il fera proliférer.

Un certain nombre de faits concordent avec cette manière de voir : la sécrétion lactée qui, d'après les auteurs, diminue la virulence des tumeurs mammaires, expliquerait son action, d'après M. Portier, par l'excrétion des micro-organismes nécessaires à la fabrication du lait.

De même, Funk n'a-t-il pas montré qu'un régime carencé diminuait la virulence du sarcome de Rouss, inoculé aux oiseaux, alors qu'un régime riche en vitamines l'aggravait ?

Un professeur à la Faculté de Bordeaux déclarait un jour : « Le cancer testiculaire récidive fréquemment au niveau du larynx ; n'y aurait-il pas un rapport pathologique entre ces deux organes, de même qu'à l'état normal il existe des relations physiologiques entre eux ? »

Et, en effet, avec la théorie des symbioses, les phénomènes peuvent s'expliquer : si les symbiotes jouent un rôle dans la physiologie et si ce sont eux les agents du cancer, deux organes

en relation physiologique peuvent être également en rapport au point de vue de la néoplasie.

Remarquons pourtant que l'opinion de M. Portier a été combattue ces derniers temps, et en particulier par M. Lumière. Nous ne dirons rien de cette discussion qui est sans doute loin d'être tranchée. Sans doute, un grand nombre de faits de la théorie symbiotique ont été anéantis, mais la théorie elle-même est-elle entièrement fausse ?

Peut-être pourrait-on chercher à rendre pathogènes les symbiotes en les cultivant *in vitro* et on pourrait peut-être ensuite exalter leur virulence par les procédés ordinaires (1).

Des inoculations devraient être également tentées avec un mélange de ces germes et de filtrat cancéreux ; peut-être, en effet, le microbe a-t-il besoin de l'aide de virus quelconques, de même que le bacille de Nicolaïer ou celui de la gangrène gazeuse ont besoin des agents de suppuration.

Enfin, la diathèse cancéreuse est-elle plus importante qu'on ne le croit généralement ?

Ne pourrait-on pas, à ce point de vue considérer toutes les cellules de l'organisme comme des éléments symbiotiques ?

Si, en effet, nous examinons les êtres inférieurs, nous constatons qu'ils sont formés par un ensemble d'individualités de plus en plus spécialisées au fur et à mesure qu'on s'élève dans l'échelle de l'organisation et de moins en moins autonomes quand le développement du système nerveux, d'une part, et de la circulation, d'autre part, tendent à les faire fonction d'un même tout.

Chaque cellule, chez l'être supérieur, est en effet réunie au reste de l'organisme par voie réflexe et par voie chimique (la cellule étant en effet une véritable glande endocrine).

Supposons que ces réflexes nerveux ou chimique (si on peut s'exprimer ainsi) soient modifiés par une cause quelconque, les cellules tendront à reprendre leur vie indépendante et ances-

1. M. Lumière a fait ces expériences, mais à un point de vue différent.

trale, et ce fait sera surtout fréquent chez l'individu âgé ou intoxiqué.

Si les cellules elles-mêmes sont composées comme le pense M. Portier, nous retomberons dans la théorie précédente avec cette différence qu'une diathèse jouerait ici le rôle le plus important.

Peut-être nous reprochera-t-on alors d'accorder trop facilement à cette diathèse une action que les faits ne justifient que partiellement.

On n'a, en effet, aucune donnée bien nette sur ce sujet. Sans doute quelques auteurs ont étudié l'action curatrice des extraits glandulaires sur le cancer, mais il n'est nullement prouvé, à notre avis, que ces effets thérapeutiques soient en rapport avec l'étiologie ; il s'agit probablement de phénomènes d'immunité dont nous dirons quelques mots par la suite, et une action thérapeutique s'exerçant seulement sur l'étiologie du néoplasme nous paraîtrait, dans notre cas particulier, expliquer difficilement la régression des éléments déjà formés.

D'autre part, on n'est jamais arrivé à reproduire le cancer par injection d'extraits glandulaires normaux ou modifiés et l'acromégalie, qui pourrait être citée comme démontrant le rôle du chimisme interne dans l'équilibre cellulaire, n'a, en effet, rien de comparable à un cancer. Il faudrait, avant de conclure, pratiquer de nombreux examens dans les salles d'autopsie et étudier soigneusement le volume et l'état des organes glandulaires ; encore cela ne prouverait-il pas que les anomalies constatées seraient la conséquence, et non la cause, des phénomènes pathologiques antérieurs : aussi nous n'accorderons à cette théorie que la valeur que l'on accorde aux faits possibles mais non démontrés.

Nous ne développerons pas plus longuement ces considérations étiologiques qui étaient cependant indispensables et avaient besoin d'être énumérées, pour étudier le mode d'action des traitements anti-néoplasiques.

C'est cette action que nous allons maintenant envisager.

IV

Ayant conclu à l'efficacité de la vaccinothérapie microbienne, il semble que son action soit simple. L'introduction du germe et de ses toxines, dans l'organisme, détermine la production d'anticorps et d'antitoxines qui détruisent les agents spécifiques du cancer. En réalité, le problème est beaucoup plus compliqué.

On peut d'abord nous objecter que l'amélioration n'est pas constante et M. Doyen, lui-même, déclare que dans certains cas de cancers étendus, la vaccinothérapie aggrave le mal plutôt qu'elle ne le guérit.

Cette objection n'a pas, à notre avis, grande valeur.

On peut faire remarquer que tous les organismes n'ont pas la même activité de réaction et cela expliquerait justement la généralisation cancéreuse dont sont atteints les uns ainsi que l'aggravation de la maladie chez ceux-ci, par injections de toxines spécifiques. De même, on peut s'étonner de ne pas obtenir de guérison complète, à l'aide de vaccins préparés avec des microbes soi-disant étiologiques. Mais le propre du cancer est d'être une maladie chronique et on peut s'expliquer que la réaction du malade soit toujours limitée et incomplète. Cette objection ne nous semble donc pas, plus que l'autre, susceptible de nous arrêter.

Beaucoup plus importante est la critique qui fait appel à l'action thérapeutique exercée, sur les tumeurs malignes, par certains micro-organismes ordinaires. Nous voulons parler du streptocoque et des associations de Coley.

Il est classique qu'un certain nombre d'auteurs, en particulier Janicke, Neisser, Petruchsky et Koch, ont inoculé l'érisypèle à l'homme dans le but d'obtenir la guérison de cancers étendus. De fait, des améliorations très notables furent constatées.

Coley étudia ce traitement d'une façon vraiment scientifique et nous résumons, en quelques mots, ses expériences.

Les essais thérapeutiques sont surtout dirigés contre le sarcome. Le Dr Martha Tracy et le Dr S.-P. Berbe avaient montré, en effet, que le sarcome du chien peut disparaître rapidement quand on traite, par les injections de streptocoques et de bacillus prodigiosus, l'animal porteur de la tumeur.

Il en est de même chez l'homme ; Coley rapporte le cas d'un malade dont il est impossible d'extraire la tumeur sarcomateuse. Ce malade contracte deux attaques d'érysypèle, séparées l'une de l'autre par un intervalle de deux semaines : la guérison est complète. Examiné sept ans après par le Dr Bull, ce sujet ne présente pas de trace de récurrence.

Ce résultat conduit l'auteur à traiter, par ce moyen, un grand nombre d'individus. C'est d'abord le cas d'un Italien atteint d'un sarcome très étendu de l'amygdale avec une métastase au côté droit du cou. La tumeur de l'amygdale a le volume d'un œuf et bloque le pharynx ; le malade ne peut pas manger et à peine boire. On décide de lui inoculer l'érysypèle. A partir du deuxième jour, la tumeur décroît. Le sujet guérit et reste bien portant pendant huit années.

Puis, c'est 6 sarcomes et 4 carcinomes qui sont traités par des cultures vivantes de streptocoques d'érysypèle. Trois des sujets porteurs de sarcomes contractèrent l'érysypèle ; les résultats thérapeutiques furent bons.

Coley emploie alors des cultures stérilisées, soit par le maintien à 58°C, soit par filtration sur porcelaine. L'inoculation de ces virus détermine, chez les sujets atteints de néoplasmes, une élévation de température qui persiste peu, puis une amélioration momentanée dans l'évolution de leur maladie.

Poursuivant ses recherches, Coley songe à employer les germes provenant de cas fatals d'érysypèle, dans le but d'obtenir le maximum de virulence. Sur ces entrefaites, les recherches de Roger démontrent que l'association du streptocoque et du bacillus prodigiosus provoque l'exaltation de la virulence de ce premier microbe. Le mélange des deux cultures, chauffé à 58°C,

et additionné de thymol, fut employé alors et cela jusqu'au jour où Martha Tracy déclara que le bacillus prodigiosus avait une action propre sur les tumeurs malignes. Ce fait, vérifié expérimentalement, permit de modifier la technique primitive. Les cultures furent préparées séparément, puis mélangées ensuite, ce qui en permit le dosage rigoureux. Ce virus fut alors employé d'une façon définitive et de nombreux malades furent traités avec succès à l'aide de cette méthode. Aux observations de Coley, nous pourrions ajouter celles d'Emmerich et Scholl, von Jaksch, Petersen, Schuller, etc... Toutes tendent à prouver l'efficacité des germes considérés.

On conçoit alors toute la force de l'objection que l'on peut faire à nos vaccins microbiens ; on a déclaré, en effet, que les micrococcus n'étaient que des saprophytes et que leur action thérapeutique était identique à celle du streptocoque ou du bacillus prodigiosus. Mais on peut se demander si cet effet bien-faisant des toxines de Coley ne tendrait pas, au contraire, à prouver l'existence d'un germe spécifique du cancer. En effet, remarquons tout d'abord que le streptocoque et le bacillus prodigiosus ont surtout l'air d'agir sur le sarcome, c'est-à-dire sur la tumeur qui, d'après un grand nombre d'auteurs, se rapproche le plus des maladies infectieuses ordinaires. Notons ensuite que les toxines de Coley peuvent agir sur le micrococcus des néoplasmes comme le bacille pyocyanique sur l'agent spécifique du charbon. D'autre part, l'injection de microbes ordinaires ne pourrait-elle pas provoquer la formation d'agents capables d'agir sur le micrococcus spécifique ? Il y aurait dans ce fait quelque chose d'analogue à l'action de la vaccine sur la variole. Cette action nous paraît possible. Les germes semblent voisins les uns des autres et l'immunité est peut-être dans certains cas, un phénomène moins spécifique qu'on ne serait tenté de le croire.

Si on admet le micrococcus comme cause spécifique du cancer, on peut donc admettre l'action également spécifique des vaccins microbiens considérés. Si on admet seulement le germe comme une cause banale, on ne peut considérer l'action du

traitement que comme un moyen secondaire agissant sur la cause irritante, de même que l'ablation d'une esquille dans un foyer suppuratif amène souvent la cédation des symptômes inflammatoires périphériques.

Il est évident que le problème reste le même s'il s'agit de mitochondries modifiées. Ces dernières deviennent de véritables agents pathogènes et ce que nous venons de dire s'applique à cette théorie particulière.

S'il s'agit de symbiotes normaux, le problème se modifierait, car il semble assez illogique d'admettre l'immunité contre ceux-ci.

Une lacune existe dans les recherches vaccinothérapiques de cette espèce, c'est le manque d'expériences sur l'agglutination des germes par le sérum sanguin des individus soignés à l'aide de ces méthodes particulières.

D'autres expériences mériteraient d'être prises en considération : nous voulons parler de la sérothérapie des néoplasmes pratiquée à l'aide de germes présumés spécifiques. Elles permettraient des recherches plus précises et plus scientifiques, et nous regrettons de n'avoir pu aider M. Rappin dans ces travaux qu'il n'a pu, simplement, qu'envisager.

Nous arrivons maintenant à l'étude des essais thérapeutiques anti-cellulaires. Ces traitements méritent de nous arrêter plus longuement, en raison de leur action plus générale.

Cette action peut s'expliquer de façons très diverses.

L'introduction, dans un organisme, de substances étrangères, modifie les propriétés de cet organisme de telle sorte qu'il s'oppose ainsi à la pénétration de substances nuisibles dans son intimité. Ce phénomène est d'un ordre très général et doit être, en réalité, un ensemble d'actions biologiques très compliquées.

Les cellules cancéreuses peuvent-elles agir à la façon d'un élément étranger quand on les injecte à un animal ? A priori, on peut penser que oui. L'immunité étant un phénomène très constant, on est en droit de supposer qu'elle existe vis-à-vis des cellules cancéreuses. Une première hypothèse relative à l'action du traitement spécifique du cancer, à l'aide d'essais anti-cellulaires, réside donc dans la formation d'agents thérapeutiques, sur la nature desquels nous ne préjurerons rien.

La formation de ces produits peut-elle se produire au contact de substances chimiques cellulaires néoplasiques, ou faut-il, au contraire, pour provoquer cette formation, la cellule vivante et non désagrégée ?

Il semble que l'expérimentation doive résoudre rapidement une semblable question.

Il n'en est rien.

L'opinion des auteurs semble très divergente sur ce sujet. Les uns, et nous les avons déjà cités plus haut, prétendent avoir obtenu des résultats excellents par la vaccinothérapie avec de la substance néoplasique autolysée.

Au contraire, Haaland prétend que l'immunité anticancéreuse ne peut être produite que par l'injection de cellules vivantes et qu'elle n'est nullement liée aux substances protéiques. Pour le démontrer, il injecte, à des animaux, 0 cmc. 10 de tissus broyés et maintenus une heure et demie à la température de l'air liquide. Quinze, dix-sept et vingt et un jours plus tard, ces animaux reçoivent une inoculation d'épreuve de 0 gr. 02 à 0 gr. 05 de carcinome. Les poids des tumeurs ainsi obtenues, au bout de quelque temps, furent respectivement, 3 gr. 37, 3 gr. 21 et 4 gr. 75. Chez les souris de contrôle, on eut 2 gr. 03, 2 gr. 32 et 2 gr. 2. (Ces faits sont confirmés dans un article de New-York, paru le 9 avril 1910, et traitant du même sujet). Puis, c'est ensuite d'autres auteurs, et en particulier Shattock et Budgon qui affirment que l'injection de pulpe de cancer desséchée ou centrifugée ne confère pas l'immunité. (Ces auteurs déclarent également que la dessiccation, en tuant les cellules néoplasiques, empêche l'inoculation expérimentale même avec des fragments desséchés à l'air libre.)

Leitch va beaucoup plus loin et pense que la résistance des souris, aux greffes cancéreuses, est diminuée par les injections de cellules, physiquement désagrégées, mais non altérées chimiquement.

Ce fait, du reste, serait logique. Si l'inoculation des toxines ne confère pas l'immunité, elle ne peut que favoriser la déchéance des organismes et c'est peut-être ce qui explique la diathèses des sujets atteints de néoplasmes ; ceux-ci sont, en effet, souvent en état de réceptivité particulière vis-à-vis des greffes opératoires. Dans ce cas, il s'agirait, sans doute, de malades ne réagissant pas contre leurs cellules cancéreuses et intoxiqués par elles.

Le problème ne fait que se compliquer par l'étude des travaux des différents auteurs.

Busquet essaie l'auto-sérothérapie d'un malade porteur d'un ostéosarcome du bassin et de la cuisse. Il pratique, dans ce but, trois saignées, la première de 300 centimètres cubes, et les deux autres de 600.

Le sérum, extrait et recueilli, est injecté sous la peau du sujet par fractions de 20 centimètres cubes. La tumeur paraît peu influencée, mais les ganglions diminuent considérablement. Le quarante-cinquième jour du traitement, le malade meurt d'embolie. Cette expérience tendrait donc à prouver l'existence, dans le sérum de cancéreux, de substances capables de provoquer la formation d'agents thérapeutiques. De même, Risley prétend avoir obtenu l'amélioration de l'état général, de la douleur et du néoplasme lui-même, chez des sujets traités par injections de liquide ascitique de nature cancéreuse. L'auteur rapporte 65 cas positifs mais déclare que, par contre, les résultats sont mauvais chez les malades atteints de cancers buccaux ou de la région maxillaire.

Dans un ordre d'idées identiques, Morau affirme que les produits cancéreux doivent être dilués avec du sérum physiologique, la glycérine aurait, pour cet auteur, un pouvoir destructif vis-à-vis des toxines spécifiques.

Muller émulsionne 5 grammes de tumeur dans 30 centimètres cubes de glycérine à 80 0/0 ; ce mélange agité, dans trois tubes, pendant quarante-huit heures, à la température de 37 degrés, est ensuite additionné de sérum physiologique jusqu'à ce que l'on obtienne un volume de 100 centimètres cubes. Des malades, traités par l'injection de ce produit, n'en sont nullement influencés.

Comme on le voit, des expériences soigneuses sont nécessaires si l'on veut résoudre une question aussi controversée. La plus grande impartialité doit être apportée dans ces différents essais, souvent délicats à apprécier.

Mais ici, une question identique à celle que nous nous sommes déjà posé à propos du micrococcus, doit être envisagée.

S'agit-il de résultats thérapeutiques à caractères autonomes ou pouvant, au contraire, être obtenus à l'aide de substances non cancéreuses ? La réponse est facile, puisque nous avons vu déjà que certains tissus normaux étaient susceptibles de remplacer les tissus néoplasiques dans les essais anti-cellulaires. De même, Bashford obtient l'immunité anti-cancéreuse chez des

souris à l'aide d'injection de lissu sanguin de même espèce que celui de l'animal ainsi traité. Schoen immunise les souris par inoculation d'organes embryonnaires et en particulier d'embryons de souris. Notons aussi que les auteurs admettent une « panimunité », c'est-à-dire le traitement du sarcome à l'aide du carcinome et vice-versa.

Ces différentes expériences peuvent s'expliquer, elles aussi, par la formation d'éléments identiques ou très voisins les uns des autres, mais on peut aussi se demander si le mécanisme de l'immunité ne serait pas dû à un autre processus qu'à la formation d'agents anti-cellulaires. Quand on injecte le tissu cancéreux, on introduit, en effet, dans l'organisme, tous les éléments néoplasiques et dans ceux-ci se trouvent peut-être les germes de la maladie. L'action anti-cellulaire rentrerait dans le cadre que nous avons étudié précédemment. Cette opinion mériterait, à notre avis, d'être étudiée plus sérieusement. Il serait nécessaire de rechercher, en particulier, si les tissus vivants sont indispensables pour conférer l'immunité, ainsi que nous le faisons remarquer il y a un instant. Dans ce dernier cas, il faudrait évidemment abandonner ces hypothèses relatives à l'action des essais anti-microbiens et étudier l'action provoquée dans les organismes chez lesquels on injecte les cellules.

Enfin, une hypothèse ne saurait être passée sous silence, c'est celle d'Ehrlich, relative à l'immunité athrepsique. Pour cet auteur, en effet, les tumeurs auraient besoin, pour leur développement, de deux sortes de substance, les unes banales et les autres spéciales, ne se rencontrant que dans certaines espèces animales ou plutôt variant dans les différentes espèces. C'est ce fait qui, pour Ehrlich, expliquerait l'absence de succès dans un grand nombre de greffes cancéreuses. Ainsi, quand on inocule un rat avec une tumeur de souris, il y a au début un développement assez net qui fait bientôt place à la disparition totale des cellules étrangères. Pour l'auteur de la théorie que nous étudions, le développement du début serait dû à l'apport, avec la greffe, d'un peu de substance spéciale de la souris.

De même, si les tumeurs greffées ne produisent pas de métas-

tases, à l'inverse de ce que l'on observe pour les tumeurs spontanées, cela pourrait s'expliquer par la virulence de la greffe qui absorberait la substance spéciale dans sa totalité.

D'autres phénomènes recevraient, également, à l'aide de cette théorie, une explication satisfaisante.

Supposons, en effet, dit un auteur, un trypanosome A, ayant un certain « nutricepteur » a ; si ce trypanosome vit dans un organisme actif, il finira par mourir, en raison de la formation d'anticorps qui neutralisent a. S'il ne meurt pas, il se modifiera en produisant, à l'état actif, un certain nombre d'autres nutricepteurs b, c, etc..., qui n'existaient avant qu'à l'état potentiel. De semblables trypanosomes seront modifiés et on peut les appeler B, C, D, suivant qu'ils possèdent à l'état actif des nutricepteurs b, c, d. On conçoit alors que A sera impuissant à se développer chez un individu guéri de trypanosome A, tandis que B, C, etc., pourront, au contraire, très bien y proliférer.

Si, au contraire, un trypanosome possède à l'état actif plusieurs nutricepteurs, il sera adapté à plusieurs milieux différents. Il peut évidemment en être de même pour la cellule cancéreuse. Suivant qu'elle aurait telle ou telle qualité, elle pourrait se développer sur un organisme possédant telle ou telle substance spéciale inutile ou néfaste à une autre espèce cellulaire. Dans ce cas, l'immunité acquise pourrait s'expliquer par la destruction des substances spéciales, absorbées par les cellules injectées.

Que devons-nous penser de cette théorie athreptique d'Ehrlich ?

A notre avis, outre qu'elle n'explique pas la sérothérapie, elle ne repose pas sur des faits indiscutables et, malgré son ingéniosité, rien n'en démontre bien la réalité. Ehrlich déclare que l'inoculation positive d'une tumeur chez la souris rend cet animal réfractaire à une seconde greffe, en raison de la fixation par la première tumeur de la substance spécifique considérée ; mais, comme on l'a fait remarquer avec raison, la deuxième inoculation apporte un peu de substance spéciale et on devrait

au moins observer un léger développement de la deuxième tumeur. De même si on greffe un petit fragment au trocard au lieu de se servir de la pipette, la première tumeur se développe et n'empêche pas une deuxième inoculation, ce qui prouve bien l'immunité active et nullement athrepsique dans ce cas ; les cellules inoculées à la pipette ayant donc bien provoqué, par leur résorption, la formation de produits spéciaux. Les expériences relatives aux métastases ne sont pas non plus très instructives. La tumeur primitive peut être le point de départ de résorptions. Cependant, on a déclaré qu'en pratiquant l'ablation de la tumeur, on supprimait du même coup l'immunité, ce qui établirait bien la réalité du processus athrepsique.

Ce fait nous semble douteux ; en clinique, en effet, l'ablation d'une tumeur laisse fréquemment quelques cellules néoplasiques dans l'économie et celles-ci sont résorbées ultérieurement. Si la théorie d'Ehrlich était seule vraie, on observerait toujours dans ces cas des récidives considérables et immédiates.

On pourra sans doute nous objecter que ces récidives sont fréquentes et la généralisation néoplasique la règle dans les néoplasmes avancés. Mais dans ces cas il s'agit d'un organisme déchu, ne réagissant plus, et on conçoit qu'une intervention chirurgicale non parfaite, produisant des greffes dans l'organisme, aggrave le mal considérablement.

La résistance de l'organisme, dont nous avons déjà parlé, semble, en effet, jouer un grand rôle et expliquerait peut-être, un peu, les contradictions qu'on trouve dans les différents phénomènes cliniques.

Nous avons eu l'occasion d'observer, au début de nos études, à l'Hôtel-Dieu de Nantes, un malade atteint de sarcomes multiples et hospitalisé au lit 16 de la salle 7 (service de M. le professeur Poisson). Ce sujet, âgé d'une trentaine d'années, présentait un grand nombre de volumineux sarcomes dont le premier était apparu, autant qu'il nous en souvient, cinq ou six mois avant son hospitalisation.

L'accroissement des tumeurs, d'abord considérable, avait dimi-

nué au fur et à mesure de la production de nouvelles masses néoplasiques. Dans les derniers temps, il y eut une reprise qui ne tarda pas à emporter le malade.

Ce phénomène peut s'expliquer beaucoup mieux par l'immunité acquise que par l'immunité athrepsique d'Ehrlich. L'apparition de nouvelles tumeurs provoque probablement une réaction de l'organisme et la formation d'agents biologiques qui amènent une cédation momentanée dans l'évolution du mal. Ce fait ne se produit plus quand l'organisme usé cesse de réagir.

Il serait intéressant d'étudier ce phénomène d'une façon plus sérieuse dans un certain nombre de généralisations cancéreuses.

M. Lerat nous rapporte le fait d'une malade qu'il vit un jour avec M. Poisson, en consultation. Cette malade, une empirique, était spécialisée dans le traitement des tumeurs malignes et, de tous temps, un nombre considérable de cancéreux étaient venus chercher des soulagements chez elle. Quand MM. Poisson et Lerat la virent, elle était atteinte d'une généralisation épithéliomateuse spontanée, tout à fait remarquable par l'abondance des néoplasmes cutanés. Ce fait, très curieux, outre l'argument qu'il pourrait fournir aux partisans de la théorie microbienne, semble bien prouver l'absence complète de réaction, vis-à-vis des tumeurs, chez certains individus.

Enfin, s'il s'agit, dans l'immunité acquise, de produits développés par un organisme actif, on doit pouvoir retrouver ces produits dans le sang de sujets guéris de néoplasmes malins. Gaylord, et d'autres auteurs, ont traité dans ce but 89 souris, avec du sérum de souris guéries de cancer. Les inoculations ultérieures démontrèrent que 12,3 0/0 des animaux ainsi traités étaient réceptifs aux inoculations, mais les tumeurs développées chez eux étaient plus petites que chez les animaux témoins. De plus, l'apparition des néoplasmes était retardée. Chez les 133 souris témoins on eut 31,6 0/0, donc beaucoup plus, de résultats positifs.

Ces résultats tendent donc à démontrer le néant de l'immunité athrepsique au point de vue que nous avons étudié.

Les études sur ce sujet semblent loin d'être complètes. Cependant on a essayé d'y appliquer les découvertes modernes.

Vaughan fait remarquer que l'on n'observe pas d'anaphylaxie quand on injecte à un sujet ses cellules néoplasiques. Il déclare aussi que quand on traite un sujet sarcomateux avec de l'extrait de sarcome provenant d'un autre individu, l'amélioration ainsi obtenue est beaucoup plus considérable que quand on se sert des éléments de la tumeur même des malades. Cependant, fait-il remarquer lui-même, on connaît des cas de guérison, ou tout au moins d'améliorations spontanées indéniables du cancer ; la fonte des cellules néoplasiques a donc provoqué, dans ces cas, l'apparition de substances thérapeutiques. Les cellules cancéreuses rentreraient dans la classe des protéïdes étrangers.

Du reste, peut-on confondre anaphylaxie avec formation de produits biologiques de réaction. Nous ferons remarquer que les injections de lait pur employées depuis quelque temps, en ophtalmologie, dans le but de combattre certaines infections, sont accompagnées de réactions violentes. Cependant le lait pur ne produit pas d'anaphylaxie.

Enfin, pour terminer ce sujet, nous signalerons les essais de Wakelin Barret sur la déviation du complément en relation avec le carcinome. L'auteur se sert, comme antigène, de l'extrait de tumeur. Chez 3 souris sur 9, le complément est dévié. Chez l'homme, au contraire, les résultats sont absolument négatifs. M. Widal croit avoir trouvé des anticorps à l'aide de cette méthode de déviation du complément ; cependant, un grand nombre d'auteurs nient ces produits spécifiques particuliers et déclarent qu'il s'agit d'une immunité toute différente.

VI

Il ne nous reste plus maintenant qu'à envisager l'avenir des traitements spécifiques du cancer.

Faisons d'abord remarquer que nous nous sommes servi, ici, de ce mot cancer pour désigner toutes les tumeurs malignes dont la cause nous échappe et qui semblent obéir à des lois, sinon identiques, du moins très analogues. Peut-être, dans quelques années, serons-nous obligés de restreindre ce cadre et l'étiologie arrivera peut-être même à morceler le groupe des tumeurs, au point que le traitement général que nous avons étudié ici, n'aura plus aucune raison d'exister. Mais, outre que ce fait n'est pas du tout démontré, la solution du problème est encore loin d'être résolue et il nous semble que la question de l'étiologie ne doit pas faire abandonner les études sur le traitement. Bien plus, les deux choses marchent ensemble, sont solidaires l'une de l'autre et, comme nous l'avons fait remarquer déjà, les essais thérapeutiques constituent souvent de véritables expérimentations pathogéniques. Il nous semble donc logique d'espérer que les travaux, entrepris sur ces sujets, continueront à être exécutés.

Les études sur le germe du cancer ne peuvent l'être que par les procédés ordinaires et nous avons déjà émis à ce sujet un certain nombre d'hypothèses. Nous devons, du reste, attendre de nouvelles publications de M. Portier sur les symbiotes et M. Rappin, à Nantes, semble vouloir entreprendre de nouvelles recherches.

Les essais cellulaires méritent peut-être une étude plus méthodique en raison de leur généralité et de leur complexité. Un point très difficile de cette étude consiste dans un fait essentiellement pratique : la difficulté d'avoir sous la main des

tissus cancéreux vivants en quantité suffisante pour l'étude de leurs propriétés. Peut-être ce problème pourrait-il être résolu à l'aide de liquides nutritifs appropriés, analogues à ceux dont M. Carrel se sert pour cultiver, in vitro, les différents tissus des animaux.

En effet, M. Carrel a cultivé, en dehors de l'organisme, des tissus adultes et les a conservés ainsi pendant longtemps. Lambert et Hans ont étudié l'action du plasma de rat sur les cellules carcinomateuses de cet animal ; la vie de ces cellules a pu être ainsi entretenue, in vitro, pendant trois jours. Il y a là un fait pratique dont pourraient se servir les chercheurs qui ne peuvent se procurer constamment des tumeurs humaines non contaminées.

Par quels moyens pourrait-on alors perfectionner les essais de thérapeutique anticancéreuse ?

Il faudrait tout d'abord lutter contre un phénomène néfaste, tenant au développement d'une substance empêchante, se produisant chez les sujets traités par les sérums cytolitiques. Cette substance empêchante s'opposerait à l'action du sérum et finirait par en neutraliser presque totalement les effets curatifs. Il faudrait donc combattre ce phénomène d'accoutumance et cela semble relativement facile. Le sérum d'un chien, inoculé avec la substance, acquiert bientôt la propriété de la neutraliser, in vitro. On pourrait donc combiner des injections de semblables sérums aux injections cytolitiques. De pareils essais augmenteraient peut-être considérablement le pouvoir de l'action curatrice, jusqu'à présent inconstante et limitée.

L'âge et la nature des tumeurs, dont on se sert pour pratiquer les inoculations aux animaux, seraient peut-être utiles aussi à considérer. La virulence semble varier beaucoup d'une tumeur à l'autre. Clowes, George et Baeslack ont étudié un peu cette question intéressante. Ils ont inoculé des néoplasmes d'âges différents à un grand nombre de souris et voici les résultats obtenus :

Tumeurs de 66 jours et au-dessous = 100 inoculations donnent 31 succès.

— — 188 — — — 58 — — — 7 —

Il sera donc sage de se servir de tumeurs jeunes, celles-ci, en effet, produiront des réactions d'autant plus actives qu'elles seront plus virulentes et l'expérience, comme le raisonnement, nous disent que cette virulence est d'autant plus grande que la tumeur a été moins attaquée par l'organisme sur lequel elle s'est développée.

La même dose de bouillie cancéreuse doit donc développer chez les animaux à qui on l'injecte des quantités très différentes d'agents thérapeutiques, suivant l'âge et la qualité des néoplasmes utilisés.

Enfin, il est une question que nous considérons comme extrêmement importante, c'est celle des glandes à sécrétion interne. Comme nous l'avons fait remarquer antérieurement, nous ne connaissons rien, ou presque rien, sur le mécanisme de l'immunité. Il s'agit évidemment de modifications chimiques dont l'organisme est le siège et dont l'étude est à peine commencée. Il est logique de supposer que ces modifications chimiques ne sont pas dues exclusivement aux sécrétions des globules blancs. Chaque cellule de l'organisme doit avoir sa part dans ces modifications et en particulier ces organes différenciés qui constituent les glandes endocrines proprement dites.

En effet, les humeurs de l'économie, modifiées par la présence de germes et de toxines, ont certainement leur influence sur la qualité des produits de sécrétions glandulaires. Ces phénomènes ont été étudiés quelque peu et semblent être pris de plus en plus en considération. Les travaux sur ces questions sont déjà anciens.

Dans ces dernières années, nous relevons les travaux de Rohdenburg, Bullock et Johnston. Ces auteurs arrivent à cette conclusion que la destruction de certaines glandes endocrines diminue ou augmente la réceptivité des organismes au cancer. Les injections d'extraits de corps thyroïde, de rate, de pancréas, de testicule et d'hypophyse, aux cancéreux, amènent parfois la guérison complète de leur maladie.

Evidemment, les modifications chimiques, provoquées dans l'organisme par ces injections d'extraits, peuvent agir direc-

tement sur le néoplasme lui-même ; mais étant donné ce que nous savons sur l'immunité, il semble plus logique d'admettre une action indirecte, favorisant les moyens de défense dont l'organisme est déjà muni.

M. Lœper a obtenu des améliorations dans l'évolution de cancers d'estomac par injections intra-veineuses d'extraits pancréatiques. L'action de ces extraits consisterait, pour M. Lœper, dans l'accroissement des réactions de défense naturelle de l'organisme, en rapport avec la qualité et la quantité des substances biologiques injectées.

C'est peut-être par ce mécanisme qu'il faut aussi expliquer l'influence de l'état physiologique sur la réceptivité au cancer, de certains animaux. Clunet a, en effet, constaté que les greffes cancéreuses réussissaient moins facilement chez la souris en état de gestation que chez des souris témoins. Tous ces phénomènes concordent donc à prouver l'action du chimisme interne sur l'accroissement ou la diminution des éléments néoplasiques, action qui, nous le répétons, est encore loin d'être connue.

Si, comme nous le pensons, il s'agit de phénomènes d'immunité renforcée, on serait autorisé, pour la fabrication des sérums, à combiner aux injections de cellules néoplasiques, des injections d'extraits glandulaires variés, et seule l'expérience pourrait nous renseigner sur les produits à employer et sur leur dose.

Chez l'individu porteur de la tumeur et à qui on injecte le sérum, on serait aussi en droit d'essayer les actions des produits d'endosécrétion. Il ne semble pas, en effet, que les cellules cancéreuses soient détruites en dehors de l'organisme par les sérums cytolytiques. Lambert et Hanes ne se sont pas contentés de cultiver les cellules néoplasiques dans du sérum de rats normaux ils ont fait de semblables expériences avec du sérum de rats immunisés. Des animaux incapables de contracter le cancer possédaient donc un sérum dans lequel pouvait se développer la substance cancéreuse. Cela prouverait donc qu'il ne s'agit pas dans l'immunité anti-néoplasique, d'une immunité

ordinaire, mais d'un ensemble d'actions biologiques plus compliquées.

On conçoit facilement que l'on puisse aider ces actions par l'addition de certains produits chimiques ou par la soustraction de certains autres. En tous cas, on est autorisé à les espérer.

L'injection des premiers serait une chose facile ; il suffirait de se rendre compte de leur innocuité à l'aide d'essais préalables sur des animaux, pour pouvoir prudemment en combiner l'action à celle des sérums. La suppression des seconds serait une chose plus délicate à exécuter. L'ablation d'une glande endocrine produit souvent des désordres physiologiques et il faudrait être sûr de son action thérapeutique pour être autorisé à tenter chez l'homme une intervention chirurgicale dangereuse.

La radiothérapie, qui altère si facilement les tissus glandulaires, pourrait être utilisée en séances de durée variable, suivant le degré d'atrophie que l'on désirerait obtenir. Tout cela ne saurait être employé qu'avec tâtonnements et précautions.

Enfin, on pourrait peut-être continuer les essais vaccinothérapeutiques, en cherchant à faire produire au sujet lui-même les agents thérapeutiques antinéoplasiques. Ces travaux ne sont peut-être pas exempts de tout danger. On ne peut employer dans ce cas que des cellules détruites par la chaleur, car une inoculation de tissus cancéreux vivants risquerait de déterminer des greffes considérables dans l'organisme du sujet ainsi traité. Il faut, à notre avis, pratiquer ces injections sous la peau et se tenir prêt à intervenir dans le cas, assez improbable, d'ailleurs, où il se développerait un néoplasme au point d'inoculation.

Ces expériences, si elles donnaient des résultats, prouveraient le rôle de la substance cancéreuse inerte dans la production des agents anti-cellulaires néoplasiques et détruiraient les théories déjà exposées de Shattock et Budgon. Toutes ces tentatives ont été essayées, mais il nous semble que de nouvelles recherches seraient utiles sur ce sujet.

Malheureusement, dans tous ces essais, il est un phénomène

difficile à combattre et qui semble provenir précisément de la dissolution des éléments néoplasiques : nous voulons parler de l'intoxication de l'organisme.

Si, dans les premiers temps des traitements anti-cancéreux, l'état général des malades semble s'améliorer, il se produit bien-tôt, en effet, un affaiblissement de la résistance de l'organisme, affaiblissement que nous avons constaté plusieurs fois et sur la nature duquel nous ne sommes pas très fixés.

On peut cependant supposer qu'à l'action bienfaisante du début succède, dans certains cas, une intoxication due à la désintégration des éléments cancéreux.

C'est un fait certain et bien connu que celui des toxines d'origine protoplasmique et il semble admis aujourd'hui qu'un grand nombre des accidents consécutifs aux brûlures doivent être imputés à l'action des produits cellulaires incomplètement décomposés. On peut donc supposer que la dissolution du protoplasma cancéreux donne naissance à des corps d'une certaine toxicité. Si, de plus, on admet que les malades atteints de néoplasme sont toujours dans un état de déchéance plus ou moins prononcée, on peut s'inquiéter à juste titre d'essais thérapeutiques provoquant de semblables actions.

Mais est-ce là une raison pour abandonner les tentatives de traitements spécifiques anti-cancéreux ? Nous ne le croyons pas. Le traitement chirurgical restera à la base de la thérapeutique du cancer et, dans tous les cas, on pourra peut-être essayer l'extirpation de la plus grande partie de la tumeur, tentant seulement le traitement médical sur les substances inaccessibles. De plus, les intoxications ne constituent pas un processus constant, et nous avons cité antérieurement des faits d'observation sur lesquels nous ne reviendrons pas. On est donc en droit d'employer des produits thérapeutiques capables de procurer l'amélioration d'une maladie à évolution fatale, à condition d'agir prudemment.

On ne peut que regretter l'absence de connaissances chimiques sur la constitution des agents biologiques étudiés, ainsi que sur celle de tous les produits de sécrétion interne. Sans

doute, on a quelques notions sur ce sujet : on sait que telle substance contient de l'iode ou tel autre métalloïde ; MM. Delbet et Richet ont étudié l'influence bienfaisante des sels de magnésium sur le cancer et attribuent à ces sels une action sur la phagocytose ; mais ces études sont à leur début et la chimie biologique reste encore presque totalement ignorée. Il est probable que l'avenir de toute thérapeutique et en particulier de l'immunité provoquée, est attachée à la connaissance de la chimie interne. Si l'on pouvait provoquer en dehors de l'organisme, la formation de produits cytolitiques variés, le traitement du cancer serait peut-être résolu.

Il existe, en effet, dans la nature, des produits analogues d'une efficacité considérable ; l'humeur aqueuse de l'homme, les liquides péricardiques du chien et du lapin, se montrent bactéricides vis-à-vis du charbon, du bacillus subtilis et d'autres germes. Le sang défibriné de lapin agit de même sur le charbon. Le sérum de rat dissout les globules sanguins de la poule et ce phénomène existe chez d'autres animaux ; un grand nombre de sérums naturels, et en particulier celui de l'anguille, dissolvent certains tissus sanguins à des doses infinitésimales. Tous ces faits permettent d'espérer que l'étude de la chimie permettra un jour la fabrication, dans les laboratoires, de produits spécifiques, soit par extractions, soit par synthèses.

Il est permis de supposer, en effet, une action localisée à tel ou tel élément cellulaire, à l'exclusion des autres. Comme on l'a fait remarquer justement, la toxine tétanique se fixe sur la substance nerveuse et cela à tel point que des cultures de bacilles filtrées, mélangées avec de la substance cérébrale broyée, perdent tout pouvoir toxique. On peut donc espérer obtenir un jour un agent cytolitique très actif et cependant spécialisé contre tel ou tel élément cellulaire particulier.

Pour terminer, nous dirons quelques mots sur les néoplasmes des animaux. Un grand nombre de faits que nous rapportons ici leur sont en effet relatifs et l'on peut se demander si nous avons le droit de généraliser le cancer humain à toute la série animale.

S'agit-il dans tous les cas de la même maladie ?

Les inoculations de cancer humain à l'animal, nous l'avons déjà vu, sont très discutées. Il en est de même des greffes néoplasiques et, malgré un fait de ce genre rapporté par Dubois, on admet aujourd'hui que les transplantations néoplasiques ne s'effectuent qu'entre animaux de même espèce. De même, le cobaye et le lapin ne contractent pour ainsi dire jamais le cancer et l'observation de Goujon, relative à une tumeur de cobaye transplantable à un animal de même espèce, est à peu près la seule qui ait été rapportée.

Tout cela n'infirme évidemment pas l'identité de nature des tumeurs humaines et animales, mais doit nous faire rester dans une expectative prudente. Willy Deton va plus loin dans cet ordre d'idées, et déclare que les tumeurs des souris font rarement des métastases, à l'inverse du carcinome et même des tumeurs épithéliales non alvéolaires ; elles se différencient donc, pour cet auteur, de ces sortes de néoplasmes malins.

On ne peut évidemment pas refuser d'accorder aux données acquises dans les laboratoires de bactériologie une valeur incontestable, mais nous pensons qu'il serait peut-être utile de vérifier, en pathologie humaine, les résultats trouvés dans ces laboratoires.

Les observations cliniques qui constituent de véritables expérimentations naturelles doivent donc, à ce propos, continuer à tenir le premier rôle dans les essais de traitements spécifiques du cancer et, ici peut-être plus qu'ailleurs, être exclusif serait un défaut.

CONCLUSIONS

Nous avons cherché dans cette étude à résumer les principaux essais de vaccinothérapie et de sérothérapie des cancers, essais entrepris jusqu'à ce jour, à en faire un tableau d'ensemble et à les discuter.

Nous n'apportons pas assez de travaux personnels pour pouvoir prendre parti en faveur d'une hypothèse quelconque au détriment d'un autre, et c'est pourquoi nous n'accordons à ce travail que la valeur d'une mise au point.

Comme nous l'avons fait remarquer dans notre préface, ces tentatives constituent autant des expériences pathogéniques que de véritables modes de traitement.

On peut classer en deux groupes les essais. Les uns ont pour base l'agent présumé spécifique des néoplasmes, les seconds s'attaquent aux cellules cancéreuses elles-mêmes.

Les résultats obtenus dans le premier groupe sont surtout dus aux vaccins préparés avec les micrococci. Les derniers germes ont peut-être une origine interne, dans ces cas ils seraient vraisemblablement des symbiotes modifiés, ce que nous mentionnons plutôt à titre historique. Il semble difficile de dire si les quelques résultats obtenus sont produits par l'action d'agents spécifiques antimicrobiens ou au contraire de substances thérapeutiques banales.

Les expériences pratiquées directement à l'aide de cellules cancéreuses semblent avoir donné également quelques résultats intéressants. Les actions produites dans les organismes où on les fait pénétrer sont assez discutées. Un grand nombre d'auteurs nient l'existence d'anticorps spécifiques développés au contact

de ces cellules et Haaland, Shattock et Budgon ont déclaré depuis déjà longtemps que seule la cellule néoplasique vivante agit.

On serait peut-être en droit d'essayer le renforcement des produits étudiés en luttant contre l'accoutumance de l'organisme à ces produits et en appliquant au problème du cancer en particulier les données fournies par l'étude de la biologie en général.

Vu : le Président de la thèse,

CH. ACHARD

Vu : le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris

P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Avenir médical (L')*. — Août 1919 et mai 1920. Considérations sur le problème du cancer, par M. Auguste Lumière.
- Biologie médicale*. — Années 1903-1904. Dagonet et Mauclair. Essais de transmissibilité de l'épithélioma humain en série chez les rats.
- Bulletin de l'Institut Pasteur*. — V. 1907. Problème du cancer, par A. Borrel.
- Bulletin médical (Le)*. — 19 juillet 1919. Premiers essais de thérapeutique spécifique du cancer, par M. le D^r Rappin (en collaboration avec MM. Doussain et Soubrane).
- Comptes rendus de l'Académie des Sciences*. — 4 août 1919. Galippe. Nouvelles recherches sur la présence d'organismes vivants dans les cellules des glandes génitales mâles.
- Etiologie et traitement du cancer*. — Doyen, 1904.
- Gazette médicale de Nantes*. — 9 mai 1886. Séance de la Société anatomique de Nantes du 14 avril 1886. Recherches pour servir à l'étude de l'étiologie des tumeurs malignes, par M. Rappin, de Sautron.
- 9 août 1886. Séance de la Société anatomique de Nantes du 28 juillet 1882. Recherches pour servir à l'étude de l'étiologie des tumeurs malignes, par M. Rappin, de Sautron.
- Journal of experimental medicine*. — T. VIII. août 1906. Clowes, George H. A. and Baeslack, F. W. On the influence exerted on the virulence of carcinoma in mice by subjecting the tumor materials to incubation previous to inoculation.
- Lancet (The)*. — De New-York, 9 avril 1910. 1^o Recent cancer Research. 2^o The effects of a serum upon a carcinoma occurring in mice.
- Medicine Review*. — A peculiar case of malignant disease of the uterus.
- Micrococcus neoformans et les néoplasmes (Le)*. — Doyen (1903).

- Monde médical (Le)*. — 1^{er} novembre 1919. Les injections intra-veineuses d'extraits pancréatiques dans le cancer de l'estomac, par M. Lœper.
- Mythe des symbiotes (Le)*. — A. Lumière (1919).
- Précis de pathologie externe*. — E. Forgues, 1917 (6^e édition).
- Recherches sur l'étiologie des tumeurs malignes*. — Par M. le D^r Rappin (1887).
- Reduction of cancer (The)*. — Rollo Russel (1907).
- Revue des maladies cancéreuses*. — Par Cornil.
- BERETTA. — Thèse de Paris (1896). La sérothérapie du cancer.
- BEATSON (G.). — Du traitement des cancers inopérables du sein (*Lancet*, 11 et 18 juin 1896).
- VON JAKSCH (R.). — Traitement des tumeurs malignes par le sérum érisypélateux d'Emmerich-Scholl (*Mittheil. aus. d. grenzgebiet. d. Mediz., u. Chir.*, 1896, vol. n° 3).
- DUBOIS (S.). — De la transmission du c. humain à l'animal. Sérothérapie du cancer (*Bullet. méd.*, 26 août 1896, 813).
- LÉON NOËL. — Sur la topographie et la contagion du cancer (Thèse Paris, 1897).
- MORAU (H.). — Liquide pour diluer les produits cancéreux (*Soc. de Biol. Par.*, 13 juin 1896).
- PETERSEN. — Observations cliniques sur la bactériothérapie des tumeurs malignes (*Soc. all. chir. et Bulletin méd.*, 17 juin 1896).
- BOUREAU. — Essais de sérothérapie contre le cancer (*Gaz. hebd. méd.*, 14 sept. 1895).
- Contribution à l'étude du traitement des tumeurs malignes par le D^r Isch-Wall.
- I. — HÉRICOURT (J.) ET RICHET (Ch.). — Traitement d'un cas de sarcome guéri par la sérothérapie (*Bull. acad. des sciences*, 29 avril 1895).
- II. — EMMERICH ET SCHOLL. — Recherches cliniques sur la guérison du cancer par le sérum anticancéreux (sérum érisypélateux) (*Deutsch. Med. Woch.*, n° 17, 1895).
- III. — FABRE-DOMERGUE. — Traitement sérothér. du cancer et par les inject. modif. en général (*Soc. Biol. et gaz. méd. Paris*, 25 mai 1895).
- Revue du cancer (La)*. — Ledoux-Lebard, 1911 et 1912.
- LAMBERT AND HANES. — Cultivation, in vitro, of rat sarcoma.
- BUSQUET (P.). — Contribution à l'étude de l'autosérothérapie (*Gazette hebd. des sociétés médicales de Bordeaux*, 10 avril 1911).

- SHATTOCK (S. G.) ET BUDGON (L.-S.). — Experiment with Air-Dried Mouse cancer. Royal soc. of. med., 15 nov. 1910 in Brit med. Journ., 26 nov. 1910.
- MULLER (Paul). — Ueber Behandlungversuche inoperabler carcinome mit glycerinextracten der eingenen Tumoren. I. D. Strasbourg, 1910, in-8.
- LEITCH (Arch.). — Experimental diminution of resistance to mouse cancer (Lancet, 9 avril 1910).
- WAKELIN BARRAT (X. J. O.). — Complement deviation in relation to carcinome (British med. Journ., 5 nov. 1910).
- WILLY DETON. — Ein beitrage zur der Mausetumoren.
- CARREL (Alexis) ET BURROW (T.). — Cultivation of adult tissues and organs outside of the body (The Journal of American medical Association, 15 octobre 1910).
- CLUNET (Jean). — Recherches expérimentales sur les tumeurs malignes. Thèse Paris, 1910.
- HAALAND. — The contrast in the reaction to the implantation of cancer after the inoculation of living and mechanically desintegrated cells (The Lancet, 19 mars 1910).
- VAUGHAN (J. W.). — Sensibilization in cancer (New-York Med Journ., 21 mai 1910).
- WALKER (Ch.). — The effects of a serum upon a carcinoma occuring in mice (Lancet, 9 avril 1910).
- DUBREUILH ET LOMINI. — Cancer ganglionnaire sans tumeur primitive appréciable (Soc. de Méd. et de chir., 23 déc. 1910). Gaz. heb. des sc. méd. de Bordeaux, 19 fév. 1911.
- PEYTON ROUSS. — Transmission of a malignant new growth by means of a cell free filtrate (The Journ. of the American Medical association, 21 janv. 1911).
- ERWIN F. SMITH. — Grown galls of Plants (U. S. Department of Agriculture, 1911. Id., in Phytopathology, Febr. 1911). Grown gall and sarcoma (U. S. Dep. of Agriculture, 1911).
- APOLANT. — Ueber Krebsimmunität (Zeitschrift für Krebsforschung, 1911, t. XI).
- CARREL (A.) ET BURROWS (H. T.) — Cult., in vitro, des tissus (2^e note), (The Journal of experimental med., t. XIV, n^o 3, 1^{er} sept. 1911).
- ENGEL (C. S.). — Komplementsbindungsversuche mit dem Blute Krebskanker (Zeitschrift für Krebsforschung, 1911, t. XI).
- GAYLORD (H.). — Cancer immunity in its present status (Medical Society of the state of New-York, 16 avril 1911. Medical record, 22 avril 1911).

- RISLEY (E.-H.). — Trait. du cancer par les inj. de liquide ascitique de nat. canc. (Journ. of the American Medical associat., 13 mai 1911).
- ROHDENBURG (G. L.), BULLOCK (F. D.) ET JOHNSTON (P. J.). — The effects of certain internal secretions on malignant tumors (Archives of international medicine, avril 1911).
- WILLIAMS (G. L.). — The vitality of human carcinoma in animal (Lancet, 30 sept. 1911).
- Symbiotes (Les)*. — M. Paul Portier, 1918.
- Thèse de Montpellier, 1891-1892*. — A. Borrel, évolution cellulaire et parasitologie dans l'épithélioma.
- Thèse de Paris, 1886*. — Gilbert (A). Contribution à l'étude du cancer primitif du foie.
- Thèse de Paris, 1896*. — Beretta. La sérothérapie du cancer.
- Thèse de Paris, 1906*. — Ledoux-Lebard. La lutte contre le cancer.
- Traitement of inoperable sarcoma by bacterial toxins* (The mixed toxins of the streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus) (The), par William B. Coley.
-

